U N I V E R S I T E DE D I J O N

F A C U L T E DE M E D E C I N E

Année 1974

N° 25

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU NANISME THANATOPHORE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

THESE

présentée

à la faculté de Médecine de Dijon
et soutenue publiquement le 31 Mai 1974
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

BRIGITTE MICHELOT-THIBAUDET

née le 28 Mars 1946
à DAKAR (Sénégal)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545815_0019

U N I V E R S I T E DE D I J O N

F A C U L T E DE M E D E C I N E

Année 1974

N°

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU NANISME THANATOPHORE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

THESE

présentée

à la faculté de Médecine de Dijon
et soutenue publiquement le Mai 1974
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

BRIGITTE MICHELOT-THIBAUDET

née le 28 Mars 1946
à DAKAR (Sénégal)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.B. BOUHEY	:	Doyen
M. A. MARIN	:	Assesseur
M. R. PUTELAT	:	Assesseur
M. J.P. DIDIER	:	Assesseur
M. J. GUERRIN	:	Assesseur

M. J. GUYOT : Professeur honoraire
M. F. BARON : Professeur honoraire

Professeurs titulaires

Anatomie et organogénèse : P. BARRY
Anatomie pathologique et carcinologie : F. CABANNE
Biochimie : P. PADIEU
Clinique chirurgicale : H. VIARD
Clinique médicale : P. CORTET
Clinique obstétricale : J. JAHIER
Clinique médicale infantile : M. ALISON
Clinique neuropsychiatrique : J. BALLIVET
Histologie, Embryologie cytogénétique : G. RUCART
Médecine légale et toxicologie : A. MARIN
Pathologie chirurgicale : C. FERRY
Pathologie médicale : R. PUTELAT
Physiologie : J. KLEPPING
Biophysique : P. GAILLIARD
Sémiologie médicale : J.B. BOUHEY

Professeurs sans chaire

Anatomie pathologique : R. MICHIELS
Biochimie : J. DEDREUX
Hépatologie, Gastro-entérologie : Cl. KLEPPING
Médecine préventive et Santé publique, Hygiène : M. CARON
Maladies infectieuses : F. DESTAING
Parasitologie : Mme Y. ROUGET

Professeur chargé de cours à titre permanent

Bactériologie, Virologie : P. PICHAT

Maîtres de Conférences agrégés

Anatomie et Organogénèse : J.M. AUTISSIER
Anesthésiologie : B. CAILLARD
Carcinologie : J. GUERRIN
Chirurgie générale : P. AUPECLE
S. BRIET
N.....
Gynécologie et Obstétrique : J. SALASC
N.....
Hématologie et Maladies du sang : A. DUZER
Médecine et Chirurgie expérimentale et comparées, Immunologie : F. MARTIN
Médecine interne : M. GAUDET
P. LOUIS
G. RIFLE
Néphrologie : N.....
Neurochirurgie : A. THIERRY
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstruction :
N.....
Pédiatrie et Génétique médicale : J.L. NIVELON
Pharmacologie : A. ESCOUSSE

Physiologie : J.P. DIDIER
Pneumologie, Phtisiologie : L. JEANNIN
Radiologie, Radiodiagnostic : J.P. MABILLE
M. WEILLER
Radiologie, Radiothérapie : J. Cl. HORIOT

Professeur associé

Biochimie : W. MOMMAERTZ

Agrégés libres

Dermatologie, Vénérologie : J.L. CHAPUIS
Ophtalmologie : P.G. MOREAU
Urologie : R. GAYET

°
° °

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

°
° °

JURY DE LA THESE

Président : Professeur M. ALISON

Membres : Professeur J. JAHIER

Professeur Agrégé J.P. MABILLE

Professeur Agrégé J.L. NIVELON

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. ALISON

La constante cordialité de son accueil, sa simplicité, son respect d'autrui nous ont profondément touchés.
Nous vous remercions d'avoir accepté de présider notre thèse.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur J. JAHIER

Pendant un semestre vous nous avez enseigné les premiers éléments d'obstétrique, sachant rendre ces notions nouvelles intéressantes.
Nous vous adressons notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé J.P. MABILLE

Son enseignement clair et dynamique a suscité notre admiration.
Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur le Professeur Agrégé J.L. NIVELON

Vos conseils nous ont guidés dans l'élaboration de ce travail que vous nous avez inspiré.
Nous vous exprimons nos plus sincères remerciements.

A Madame le Docteur NIVELON

Nous vous remercions d'avoir communiqué ce travail au Professeur MAROTEAUX et d'avoir ainsi enrichi cette thèse.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT

Monsieur le Professeur C. FERRY

Monsieur le Professeur P. CORTET

Monsieur le Professeur J. BALLIVET

Monsieur le Docteur J. COMBET

Monsieur le Professeur F. BARON

Monsieur le Professeur R. PUTELAT

Avec toute notre reconnaissance.

A NOS MAITRES D'INTERNAT A BEAUNE

Monsieur le Docteur J. LARFOUILLOUX

Les trois années passées dans votre Service resteront pour moi le meilleur souvenir de mes études médicales.

Monsieur le Docteur J. LUCKE

Vous avez eu la gentillesse de nous prêter une observation.

Monsieur le Docteur L.F. SAINT-FELIX

Qui nous a transmis les clichés radiologiques.

Monsieur le Docteur A. REPOLT

Qui a su partager notre amitié.

Je voudrais plus spécialement remercier ici :

Le Personnel du Service de Pédiatrie de BEAUNE - vous avez su créer une ambiance amicale.

Tous ceux qui m'ont aidée à la réalisation de ce travail :

Monsieur CHANEMBAUD, Directeur de l'Hôpital de BEAUNE

Madame MARCEAUX, pour sa gentillesse et sa délicatesse.

I N T R O D U C T I O N

Le nanisme thanatophore appartient au vaste groupe des chondrodystrophies génotypiques. Sous ce terme, sont regroupées toutes les affections constitutionnelles de l'os, secondaires à l'action d'un gène dont le rôle spécifique est de troubler l'ossification enchondrale.

Le nanisme thanatophore, décrit pour la permière fois en 1967, par P. Maroteaux, est la dernière entité isolée au sein des chondrodystrophies. A propos d'un cas à la maternité de Beaune et à l'aide des différentes observations publiées dans la littérature, ce travail a pour objet de mieux connaître les caractères cliniques et radiologiques de cette affection, de rappeler quelques données récentes d'histologie, enfin d'essayer de préciser son mode de transmission. Cette étude nous amènera ensuite à envisager les différentes affections responsables d'un nanisme micromélique néonatal.

H I S T O R I Q U E

o En 1967, P. Maroteaux, M. Lamy et J.M. Robert isolent dans le vaste groupe des chondrodystrophies une nouvelle affection caractérisée par un nanisme micromélique, une étroitesse thoracique et une évolution rapidement léthale. Maroteaux propose alors le terme de nanisme thanatophore du grec θανάτηφορος : qui provoque la mort.

Le nanisme thanatophore représente la dernière entité isolée au sein des chondrodystrophies génotypiques. Jusqu'au début du siècle, l'observation chez un nouveau-né d'un nanisme micromélique conduisait au diagnostic d'achondroplasie. Peu à peu, des entités distinctes ont été isolées avec la description en 1914 de la maladie des épiphyses ponctuées, en 1936 de l'achondrogénèse, en 1940 du syndrome d'Ellis-Van Creveld, en 1955 de la dystrophie thoracique asphyxiante de Jeune, en 1960 du nanisme diastrophique et, plus récemment, du nanisme métatropique. On peut donc actuellement proposer une classification plus étoffée. Cependant quelques observations paraissent difficiles à classer; d'autres entités seront vraisemblablement isolées dans les années à venir.

o Avant 1967, on retrouve dans la littérature 23 cas probables de nanisme thanatophore. Cependant, il est hasardeux de faire un diagnostic rétrospectif car les descriptions cliniques sont plus ou moins incomplètes et les radiographies du squelette souvent absentes.

La publication la plus ancienne semble être celle de Maygrier en 1898. Puis suivent les observations de Canton en 1903, de Levi en 1904, de Porak et Durante en 1905 ...

En 1938, Singleton décrit le premier cas familial. Il s'agit de deux soeurs nées de parents sains, non consanguins, considérées comme des achondroplases présentant "une très petite cage thoracique". Les clichés radiologiques, confiés au Professeur Maroteaux permettent d'affirmer le diagnostic de nanisme thanatophore. Cette publication prend un caractère d'actualité, intervenant dans la discussion du mode de transmission de la maladie.

En 1961, Witchl publie le premier cas de diagnostic in utero.

o Depuis 1967, les publications de nanisme thanatophore se multiplient. On compte actuellement environ 80 cas. Les études essayent essentiellement de déterminer le mode de transmission de cette maladie génétique.

Nous ne retiendrons pour la discussion que les observations postérieures à la publication princeps de Maroteaux, Lamy et Robert.

OBSERVATION PERSONNELLE

L'enfant B..., de sexe masculin est né le 23 Mars 1972, à la maternité de Beaune, dans le Service du Docteur Lucke.

o C'est le quatrième enfant d'un couple de parents âgés (mère : 31 ans, père : 41 ans). Les parents sont de taille normale, sains et non consanguins. Dans les antécédents familiaux, on ne retrouve aucune malformation, en particulier pas de nanisme.

Le couple a déjà trois filles, phénotypiquement normales, en bonne santé. Aucune fausse-couche n'est signalée.

o La grossesse se déroule normalement jusqu'au 7è mois. Au cours du 8è mois, la mère signale une prise de poids excessive et rapide (+ 12 kg à 7 mois 1/2), une diminution des mouvements foetaux.

Aucune agression tératogène n'est retrouvée.

o Elle entre à la maternité le 22 Mars 1972, en début de travail. Sur le plan clinique, on retient :

- Un état dyspnéique intense,
- Une hauteur utérine très augmentée (42 cm à 8 mois de grossesse),
- Une présentation du siège,
- Les bruits du coeur sont perçus.

Une radiographie du contenu utérin est pratiquée devant l'existence d'un hydramnios : Le foetus présente une tête volumineuse. Au niveau des membres, les os longs sont mal vus. Les diaphyses paraissent extrêmement courtes et incurvées, les métaphyses sont irrégulières. Au niveau de la colonne vertébrale, (vue pratiquement de face), les corps vertébraux sont mal minéralisés et diminués de hauteur. Les côtes sont courtes. Devant une telle radiographie, le diagnostic d'achondroplasie avait été porté. En fait, rétrospectivement, on aurait pu soulever l'hypothèse d'un nanisme thanatophore.

o L'accouchement s'est déroulé normalement, en dehors d'un travail un peu lent et d'une présentation par le siège, probablement liée à la macrocéphalie.

Le placenta, pesant 900 g, paraît oedématié. Un examen histologique, (Professeur DUSSERRE) se schématise comme suit :
"Les villosités sont atteintes d'une inhibition oedémateuse prononcée et présentent des signes d'immaturité avec persistance d'assez nombreuses cellules d' Hoffbauer. Elles sont revêtues d'un trophoblaste proliférant et se montrent remaniées par place par des zones d'apoplexie hémorragique. Les gros et moyens vaisseaux sont le siège d'une discrète fibrose pariétale, non sténosante et il existe une fibrine canaliculée intervillositaire moyennement abondante".

o A la naissance, l'enfant présente une détresse respiratoire intense et une hypotonie généralisée. Il fait quelques mouvements respiratoires et meurt rapidement en moins d'un quart d'heure.

CLICHE n° 1

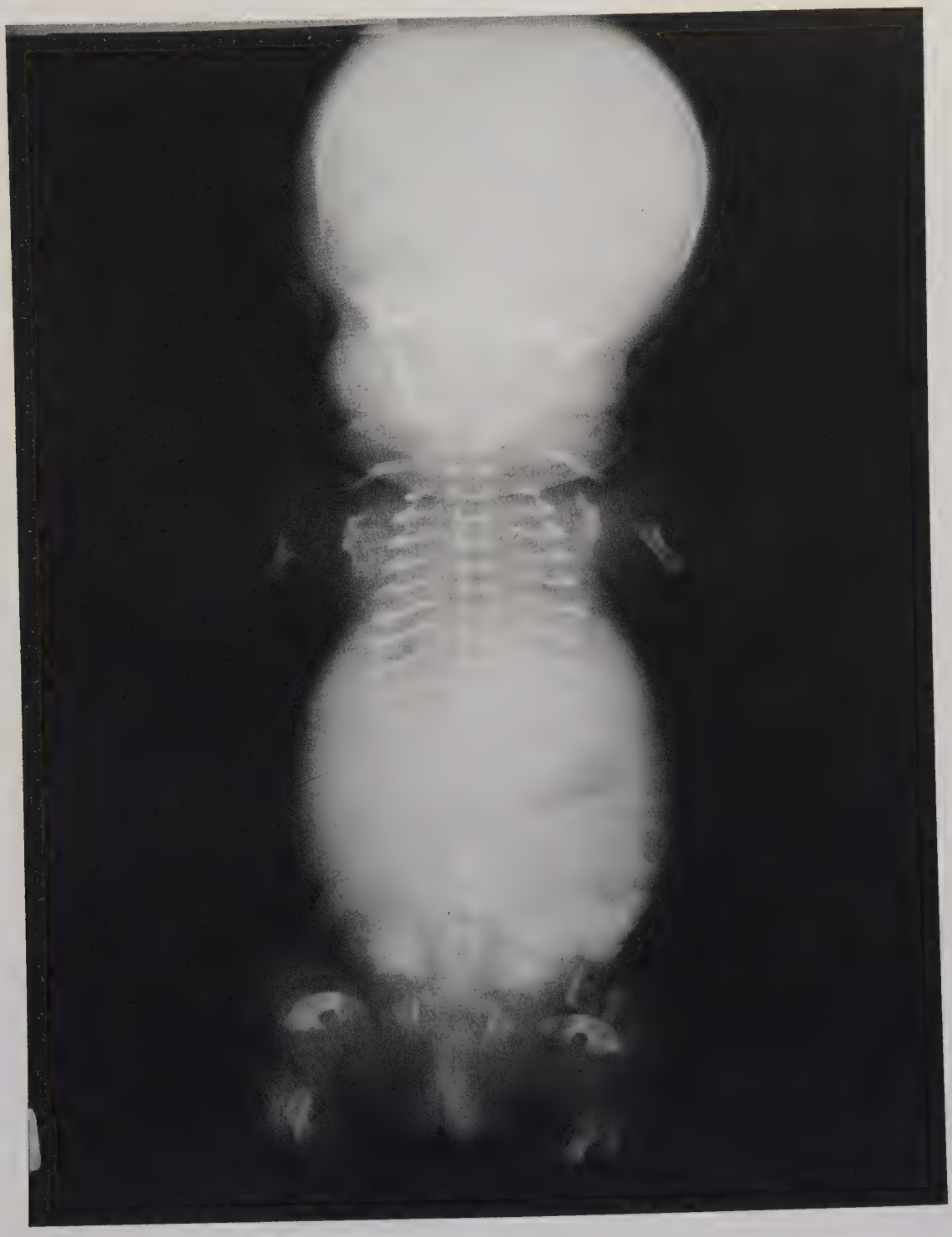
o L'examen clinique post mortem, (Docteur Larfouilloux), met en évidence des altérations morphologiques importantes : (cliché n° 1)

- nanisme sévère (taille : 40 cm. Poids : 3 kg 250).
- micromélie extrême à prédominance rhizomélique avec ankylose articulaire. Le revêtement cutané, comme trop grand pour la dimension réduite des membres, dessine de grossiers bourrelets.
- macrocéphalie (périmètre crânien à 39 cm 5) majorée par d'énormes bourrelets d'oedèmes pariétaux.
- dysmorphie cranio-faciale avec bosse frontale proéminente, hyperthélorisme, yeux globuleux, ensellure nasale anormalement marquée, oreilles bas implantées.
- thorax de longueur normale, mais particulièrement étroit.
- abdomen volumineux, foie débordant de 3 travers de doigt, (paraissant abaissé par l'étroitesse thoracique), rate facilement palpable.
- organes génitaux externes normaux.

En résumé, le diagnostic de nanisme thanatophore était porté devant ce contexte dysmorphique, associant en particulier une micromélie externe et une étroitesse thoracique.

o Des radiographies, pratiquées après la mort de l'enfant montrent des anomalies portant sur l'ensemble du squelette : (clichés 2 et 3)

- le crâne est volumineux avec un développement excessif de la voûte. Les os de la face sont de petite dimension.
- au niveau des membres, les diaphyses sont extrêmement courtes, massives et incurvées (plus spécialement au niveau de l'humérus et du fémur). Les métaphyses sont élargies, irrégulières, en cupule. Les métacarpiens et métatarsiens sont grossièrement carrés. Les phallanges présentent parfois un aspect triangulaire. Les points de Todt et de Beclard sont absents (mais l'enfant est prématuré). Seuls, existent les points astragaliens et calcanéens.
- les côtes sont courtes, aux extrémités antérieures élargies.
- les corps vertébraux, vus uniquement de face, sont de hauteur réduite, en particulier dans la région médiane. Parallèlement, on note une augmentation des espaces intervertébraux.



CLICHE n° 2

CLICHE nº 3

- Le bassin est très dysmorphique. Les ailes iliaques, grossièrement carrées, présentent des toits des cotyles irréguliers et horizontaux. Le pubis et l'ischion sont mal vus.

o L'autopsie a été refusée par la famille. Seul un examen histo-pathologique d'un fragment du fémur a été fait : "Les épiphyses sont irrégulières et elles n'ont pas de noyau d'ossification. Elles contiennent beaucoup de canaux cartilagineux dont une partie est le siège d'une fibrose. Les cellules de la maquette cartilagineuse ont une densité et un aspect apparemment normaux pour l'âge. La zone proliférative contient des colonnes très désorganisées et des cellules légèrement ballonnisées. Les cellules hypertrophiques très volumineuses sont disposées aussi d'une manière assez irrégulière. La zone d'invasion est tout à fait irrégulière formant des golfes et des languettes épaisses de cartilage qui se prolongent vers la métaphyse. Les travées primaires sont rares, courtes et irrégulièrement arrangées. Les ostéoblastes sont nombreux, les ostéoclastes sont rares mais la formation d'os enchondral est réduite.

Une seule encoche d'ossification est visible sur la coupe. Elle est légèrement épaissie. Une bande fibreuse transversale contenant de nombreux canaux cartilagineux vasculaires est située au-dessus du cartilage de croissance de l'extrémité supérieure de l'os. Elle est en continuité directe avec le périchondre." (Stanescu - Maroteaux)

En résumé, cet enfant présente les altérations cliniques, radiologiques et histologiques du nanisme thanatophore, telles que les a décrites Maroteaux en 1967.

ASPECTS CLINIQUES DU NANISME THANATOPHORE

Cette étude se basera sur les 78 cas publiés depuis 1967.

I - ANTECEDENTS FAMILIAUX.

Les parents sont en règle phénotypiquement normaux, de taille moyenne. Ils ne présentent aucune maladie particulière, à l'exception de deux mères diabètiques (3 - 40). L'âge moyen des mères est de 30 ans. Celui des pères de 34 ans.

Les frères et soeurs sont généralement normaux. Le nombre d'enfants dans la fratrie est très dispersé.

Ce chapitre, amenant à quelques réflexions sur le mode de transmission de la maladie, sera approfondi lors de la discussion génétique.

II - GROSSESSE.

1 - Un hydramnios est signalé dans 48 observations (soit 65%). Celui-ci semble se constituer à partir de la 30è ou 32è semaine (50). Or, dans 9 cas, l'accouchement a lieu, pour des raisons indéterminées, avant ou lors de la 30è semaine. La fréquence de l'hydramnios est donc sous-estimée.

La physio-pathologie de cet hydramnios demande à être précisée. Pour cela, Thompson (50) a injecté après amniocentèse, un produit radio-opaque dans la cavité utérine. Une radiographie prise quelques jours après, permet de vérifier que le produit impreigne le tube digestif du foetus. Il ne semble donc pas exister d'anomalie importante du transit (transit tout au plus ralenti). Les malformations du tube digestif retrouvées lors des autopsies sont rares : Une fente palatine (13), une imperforation anale (13).

Une anomalie de l'excrétion urinaire foetale pourrait expliquer l'hydramnios. Malheureusement, aucun bilan biologique de la fonction rénale (les enfants mourant trop rapidement), aucune étude histologique du rein n'ont été pratiqués. Sur le plan macroscopique, les malformations urinaires, surtout à type de sténose sont fréquentes. (cf. chapitre des malformations associées). Cette éventualité d'atteinte rénale, permettrait aussi d'expliquer l'aspect oedématié de ces enfants à la naissance.

2 - Parallèlement à l'hydramnios, la diminution des mouvements foetaux est signalée au cours du dernier trimestre. Un bilan hormonal a été fait dans 2 cas (50). L'élimination urinaire des oestriols, le dosage de la créatinine et le % des cellules orangées dans le liquide amniotique sont effondrés pour l'âge gestationnel.

III - L'ACCOUCHEMENT.

L'accouchement a lieu avant la 36è semaine dans 28 cas. En fait, la durée de la grossesse est variable; dans 5 cas le terme est dépassé.

17 fois (soit 37% des observations où le mode d'accouchement est précisé), il s'agit d'une présentation du siège; ce fait s'explique d'une part par la fréquence de la prématurité, d'autre part par l'existence de la macrocéphalie.

Lorsque l'accouchement a lieu à terme, la disproportion tête-bassin explique le nombre (12) de césariennes.

IV - ASPECT GENERAL.

Le diagnostic est porté chez un nouveau-né, de sexe indifférent, présentant un tableau polymalformatif : Nanisme avec micromélie extrême, étroitesse thoracique avec détresse respiratoire.

1 - Taille

Le nanisme est sévère, évident dès la naissance. La taille se situe généralement au-dessous du 10è percentile pour l'âge gestationnel. La moyenne est de 40 cm avec des extrêmes allant de 26 cm chez un prématuré de 32 semaines (13) à 48 cm (13). Dans ce dernier cas, bien qu'on ne puisse pas parler de nanisme, le diagnostic de nanisme thanatophore semble pouvoir être retenu (critères cliniques et radiologiques).

2 - Poids

Le poids de naissance est variable. Dans la moitié des cas, il se situe dans la fourchette normale pour l'âge gestationnel.

Par rapport à la taille, on note une avance pondérale importante, parfois au-delà du 90è percentile. Il s'agit donc d'un nanisme et non d'une hypotrophie foetale.

3 - Crâne

Il est toujours volumineux, disproportionné par rapport à la taille du nouveau-né. Le périmètre crânien se situe généralement au-dessus du 90è percentile pour l'âge gestationnel.

La brachycéphalie est constante; les bosses frontales sont saillantes.

Les fontanelles sont larges ainsi que les sutures. L'existence d'une troisième fontanelle, située à mi-distance entre la fontanelle

antérieure et postérieure, correspondant à une anomalie d'ossification des pariétaux, est signalée dans une observation (6).

4 - Faciès

La face est peu développée par rapport au crâne. Les traits sont grossiers : Yeux globuleux, ensellure nasale marquée, hypertélorisme, oreilles bas implantées et mal ourlées. Il n'existe pas de malformation de la cavité buccale excepté un cas de division palatine (13). Le cou est court et épais.

5 - Membres

La brièveté des membres est très nette, à prédominance rhizomélique. Les doigts sont courts, boudinés avec parfois de petites anomalies : Egalité en longueur des quatre doigts (4), 3è et 4è doigts en trident (13 - 49).

Le revêtement cutané, comme trop grand pour la dimension réduite du squelette dessine d'épais et grossiers bourrelets.

6 - Thorax

La longueur du tronc est normale, paraissant disproportionnée par rapport à la taille. Surtout le thorax est anormalement étroit et conique.

Le périmètre thoracique est réduit, très inférieur au périmètre crânien, auquel il est normalement égal jusqu'à l'âge de 2 ans (- 11 cm 5 dans les observations - 4 - 40).

7 - Abdomen

Il est toujours volumineux. Le foie déborde largement le rebord costal, la rate est palpable. Il s'agit en fait, d'éléments créés artificiellement par l'étroitesse thoracique qui refoule les différents organes abdominaux.

E V O L U T I O N

Comme l'indique le mot thanatophore, une des caractérisques de ce nanisme est son évolution rapidement léthale, en quelques heures, voire quelques jours.

o Sur le plan clinique, ces nouveau-nés présentent essentiellement un tableau de détresse respiratoire avec cyanose, polypnée superficielle entrecoupée d'apnée. L'examen neurologique met en évidence une hypotonie majeure avec absence de réflexes archaïques.

La durée moyenne de vie est de quelques heures. La réanimation néonatale avec oxygénothérapie, correction de l'acidose qui est parfois entreprise permet seulement de retarder la date du décès. 3 cas de survie particulièrement longue, respectivement de 15, 25 et 26 jours sont publiés (46 - 22 - 38), correspondant à trois observations de nanisme thanatophore "vrai", selon les critères cliniques et radiologiques. Dans le dernier cas, le nourrisson a "bénéficié" d'une ventilation assistée. Ces cas de survie prolongée sont délicats à classer et Rovinski discute le qualificatif de thanatophore donné à cette affection.

o Sur le plan biologique, des examens sont rarement pratiqués. Une étude a été faite dans 2 cas de survie prolongée (46 - 38) : Ionogramme, bilan phospho-calcique, élimination urinaire des M.P.S. L'ensemble du bilan est normal.

o Sur le plan physiopathologique, la principale cause du décès est la détresse respiratoire liée à l'étroitesse thoracique, à l'hypotonie des muscles respiratoires, entraînant une "rigidité" avec diminution de l'amplitude respiratoire. A l'autopsie, la cavité thoracique de petite dimension, contient des poumons hypoplasiques. Ce tableau respiratoire est proche de celui retrouvé dans la dystrophie asphyxiante de Jeune dont l'évolution fatale est beaucoup plus tardive. On est donc amené à envisager d'autres facteurs responsables du décès.

La compression médullaire au niveau du trou occipital, trop étroit, est retrouvée de façon constante lorsqu'elle a été recherchée. Ce facteur associé à la détresse respiratoire semble être les deux causes principales du décès. Puis viennent la prématurité, les souffrances cérébrales secondaires aux accouchements dystociques, les malformations associées. Enfin, il faut signaler la fréquence des syndromes hémorragiques précoces, sans rapport avec un accouchement particulièrement dystocique. Aucun bilan de coagulation n'a été pratiqué jusqu'à ce jour.

E T U D E R A D I O L O G I Q U E

Les radiographies, faites souvent après le décès, mettent en évidence des anomalies osseuses touchant l'ensemble du squelette, de façon symétrique. Celles-ci sont très caractéristiques au niveau des membres, de la colonne et du thorax, plus discrètes et moins spécifiques au niveau du reste du squelette.

Les éléments radiologiques permettant un éventuel diagnostic anté-natal seront envisagés à la fin du chapitre.

I - ETUDE RADIOLOGIQUE DE L'ENSEMBLE DU SQUELETTE.

1 - Membres

o Les diaphyses des os longs sont extrêmement courtes et trapues. Cette diminution en longueur prédomine au niveau du segment rhizomélique expliquant l'aspect grossièrement rectangulaire de l'humérus et du fémur; les os du carpe, du tarse et des premières phallanges sont carrés à contour irrégulier, les 2è et 3è phallanges sont triangulaires.

Les diaphyses sont incurvées, pouvant réaliser un pont osseux entre le radius et le cubitus (10). Elles présentent parfois un aspect inhomogène avec alternance de bandes plus ou moins claires (7).

o Les métaphyses sont élargies, à limite irrégulière, obliques ou cupuliformes. Des spicules externes et internes sont souvent décrites.

o Les épiphyses sont mal minéralisées. Les points de Todt et de Beclard sont généralement absents même chez les enfants nés à terme (sauf dans l'observation de Fovet où ces deux points existent bien qu'il s'agisse d'un prématuré de 7 mois 1/2). Les points astragaliens et calcanéens sont le plus souvent présents.

2 - Rachis

o De face, les corps vertébraux ont une hauteur très réduite, surtout au centre, réalisant un aspect en H ou en U. Parallèlement, les espaces intervertébraux sont élargis.

Sur les clichés de profil, la platyspondylie paraît plus nette. Au niveau de la colonne dorsale, la zone antérieure est mieux minéralisée, réalisant une image en "bulbe". Par contre, au niveau de la colonne lombaire, la moitié postérieure est mieux visualisée et plus haute, l'extrémité antérieure est arrondie en languette, se continuant parfois au niveau de la première vertèbre lombaire par un véritable éperon de quelques mm (8 - 22).

Sur les radiographies de profil, l'angle lombo-sacré est anormalement marqué.

o Les pédicules sont normalement développés. Les distances interpédiculaires diminuent progressivement dans le sens céphalo-caudal, entraînant un rétrécissement du canal médullaire au niveau des 4è et 5è vertèbres lombaires.

3 - Thorax

o La longueur du tronc est normale, paraissant presque trop longue par rapport à la dimension réduite des membres.

En fait, l'élément principal est l'étroitesse thoracique. De face, le diamètre transverse est diminué. Les côtes sont courtes aux extrémités élargies en cupule, ne dépassant pas la ligne axillaire. De profil, le diamètre antéro-postérieur est lui aussi réduit; les premières côtes sont horizontales. L'ensemble (rachis-thorax-membres) vu de profil évoque la silhouette d'un "Teckel".

4 - Crâne et face

o Le crâne, bien minéralisé, est volumineux. Le développement excessif de la voûte, en particulier des bosses frontales, contraste avec celui de la base. La platybasie est plus ou moins nette avec une ouverture de l'angle basillaire ($>$ 120°).

Les os de la face sont peu développés, sans anomalie particulière.

5 - Clavicules

o Elles sont le plus souvent normales. Elles sont parfois courtes avec un aspect en guidon de bicyclette, haut situées, se projetant au niveau des 3è et 4è vertèbres cervicales. (5 - 19).

6 - Omoplates

o Elles sont de petite dimension, carrées au contour irrégulier, avec en particulier un retard du développement du bord interne.

7 - Bassin

o Les ailes iliaques, sont de petite dimension, plus larges que hautes, grossièrement quadrangulaires, au contour irrégulier. L'articulation avec le sacrum est anormalement basse. La grande échancrure sciatique est réduite à un petit espace, se projetant juste au-dessus de la ligne des Y. Le cartilage des Y est large, irrégulier. Les toits du cotyle sont horizontaux, flous, déformés par des spicules externes et internes.

o L'ischion et le pubis sont peu minéralisés, courts et trapus.

Cet ensemble d'anomalies donne au bassin un aspect hautement pathologique.

En résumé, l'aspect très dysmorphique des os longs, la platyspondylie associée à des pédicules normaux, l'étroitesse thoracique permettent facilement de reconnaître le nanisme thanatophore sur le plan radiologique.

II - DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE ANTE-NATAL

Les principales anomalies squelettiques, décrites ci-dessus, peuvent être retrouvées sur des radiographies du contenu utérin, bien que leur interprétation soit plus difficile.

Une étude radiologique du contenu utérin a été faite 11 fois devant l'apparition d'un hydramnios. Le diagnostic généralement porté est celui d'achondroplasie devant l'existence d'os longs courts, dysmorphiques et d'une macrocéphalie.

Dans un seul cas (38) des clichés de très bonne qualité permettaient de mettre en évidence, en plus, la platyspondylie et l'étroitesse thoracique, faisant évoquer ainsi le diagnostic de nanisme thanatophore. Dans notre observation, seule la platyspondylie était visible.

En 1971, Noonan (37) note dans une observation un signe du "halo". Celui-ci, décrit en 1947 par Deuel comme un signe pathognomonique de mort foetale, est actuellement considéré comme la conséquence du décollement cuir chevelu - crâne, soit par chevauchement des os du crâne (mort foetale), soit par un oedème (nanisme thanatophore). Cet élément serait donc un argument supplémentaire en faveur du nanisme thanatophore.

Cette étude ne porte pas seulement un intérêt didactique, mais un intérêt pratique. En cas de certitude de nanisme thanatophore, il serait souhaitable de déclencher un accouchement avant terme afin d'éviter à la mère une césarienne pour un nouveau-né polymalformé dont l'espérance de vie est en principe nulle. En fait, il est très difficile d'affirmer devant un cliché du contenu utérin, s'il s'agit d'un achondroplase ou d'un nanisme thanatophore. Or, les achondroplases sont viables. Cette remarque limite donc l'intérêt d'essayer de faire un diagnostic anté-natal trop précis.

ETUDE HISTOLOGIQUE DE L'OS

Le nanisme thanatophore, appartenant au groupe des chondrodystrophies, est caractérisé par un trouble de l'ossification enchondrale, c'est à dire un trouble de la maturation du cartilage qui prélude à l'édification du tissu osseux. Elle s'oppose à l'ossification membraneuse qui se fait directement à partir de l'ébauche mésenchymateuse.

I - RAPPEL HISTOLOGIQUE DU CARTILAGE DE CONJUGAISON D'UN NOUVEAU-NE NORMAL.

Classiquement, on décrit quatre zones de l'épiphyse à la métaphyse :

- La zone quiescente, encore appelée zone de réserve ou zone de cartilage hyalin indifférencié. Les chondrocytes à noyau volumineux sont nombreux, la substance amorphe relativement réduite.

- La zone sériée ou proliférative, est haute et dense. Les chondrocytes sont ordonnés en colonnes parallèles. Elle est très développée chez le nouveau-né.

- La zone hypertrophique, au sommet des colonnes.

- La zone dégénérative, le cartilage est pénétré profondément par des bourgeons vasculaires. Les ostéoblastes différenciés élaborant le tissu osseux sont nombreux.

II - EVOLUTION DES IDEES

Dans le nanisme thanatophore, les lésions histologiques ont longtemps prêté à discussion. Un seul point est uniformément admis : Les anomalies portent sur le cartilage de conjugaison.

En 1967, Maroteaux, dans sa description princeps pense qu'il existe une grande analogie entre les lésions histologiques de l'achondroplasie et du nanisme thanatophore, avec en particulier une désorganisation de la zone sériée.
Cependant, il met en doute l'existence d'une bande fibro-vasculaire dans l'achondroplasie. En effet, en 1962, Milcou (35) ne retrouve pas cette lésion sur trois biopsies osseuses faites sur des achondroplases "vrais" âgés de 14, 12 et 4 ans. Par contre, celle-ci est généralement décrite sur les biopsies faites à des nouveau-nés considérés comme achondroplases mais qui en réalité, appartenaient à d'autres chondrodystrophies.

En 1969, Rimoin (43), grâce à une étude histologique portant sur 50 cas de chondrodystrophies, bouleverse les données ci-dessus.
Il classe les chondrodystrophies en deux groupes :

- Les hypochondrodystrophies : Anomalie quantitative des différentes couches du cartilage de conjugaison (achondroplasie).

- Les dyschondrodystrophies : Anomalie quantitative avec désorganisation de la zone sériée. (nanisme thanatophore, achondrogénèse).

Sur le plan histologique, le nanisme thanatophore se caractériserait par :

- Une désorganisation de la zone sériée.
- La présence d'une bande fibro-vasculaire.

III - CONCEPTIONNELLE ACTUELLE

(Rimoin 1969, Casado 1971, O'Malley 1972, Lantz 1972, Maroteaux 1974).

a - Le cartilage de conjugaison

- Au niveau de la zone quiescente, la substance hyaline est dense. Les chondrocytes sont rares, ballonnisés, à noyau picnotique.

- La zone sériée présente un aspect anarchique. Les cellules sont peu nombreuses, aplaties, de dimension moyenne à noyau picnotique. Elles forment des ébauches de colonnes de quelques cellules, larges, ovoïdes. La substance hyaline pénètre largement dans les espaces intercellulaires.

Ces lésions ne sont pas spécifiques au nanisme thanatophore et seraient retrouvées dans d'autres chondrodystrophies.

- La zone hypertrophique est peu remaniée. Elle coiffe de façon irrégulière les ilots de cellules sériées.

- Au niveau de la zone dégénérative, le processus d'ossification est inégal selon les endroits, donnant un aspect irrégulier à la ligne métaphysaire. Les bourgeons vasculaires sont normaux.

- Une bande fibro-vasculaire transversale est retrouvée de façon constante. Elle part du périchondre où elle est très épaisse. Elle s'insinue ensuite entre la zone quiescente et la zone sériée, devient mince, discontinue, allant rejoindre la zone épiphysaire.

Maroteaux (communication personnelle) parle de "virole périchondrale" extrêmement hypertrophiée, venant dans certains cas obturer complétement le cartilage de croissance. Cette "virole" serait spécifique au nanisme thanatophore.

- Au niveau de la zone épiphysaire, le tissu cartilagineux est anormalement vascularisé. Les cellules sont fusiformes, non globuleuses.

b - Le Périoste

Il existe une anomalie discrète de l'ossification en épaisseur de l'os ou ossification sous-périostée. Celle-ci est légèrement hyperplasique et anarchique, expliquant l'existence d'ergots au niveau de la ligne métaphysaire.

EN CONCLUSION, l'étude histologique du cartilage de conjugaison permet de différencier le nanisme thanatophore de l'achondroplasie : Le premier étant une dyschondroplasie, associée à une hypertrophie de la virole périchondrale, le deuxième une hypochondroplasie.
Une biopsie osseuse devrait être pratiquée presque systématiquement devant un nanisme micromélique. Elle permettrait, en association avec l'étude clinique et radiologique, de faire une meilleure classification des chondrodystrophies.

Les mécanismes intimes, expliquant le défaut de développement en longueur de l'os, demeurent encore inconnus. Dans le processus de croissance, il faut considérer (Milcou) d'une part les facteurs généraux de stimulation ou d'inhibition : Hormonaux, vasculaires, nerveux, mécaniques, d'autre part, les organes effecteurs dont le principal est le cartilage de conjugaison. Les recherches actuelles s'orientent vers une atteinte primitive du cartilage en particulier vers une origine enzymatique. Loidice, en 1971, a mis en évidence au niveau de la zone sériée d'un enfant atteint de nanisme thanatophore, une diminution des phosphatases alcalines. Les mucopolysaccharides sont normaux. Des études histochimiques et microchimiques plus complètes sont actuellement entreprises par l'Equipe du Professeur Maroteaux.

Cependant, le rôle d'éventuels facteurs généraux ne peut être complétement écarté. Des études histologiques dynamiques sont actuellement en cours : Modifications induites par l'adjonction ou la restriction de facteurs susceptibles d'influencer l'ostéogénèse.

E T U D E A N A T O M I Q U E

E T U D E DES M A L F O R M A T I O N S A S S O C I E E S

Dans 35 cas, une autopsie souvent incomplète a pu être pratiquée. Elle a permis de faire une étude anatomique des différents organes et de mettre en évidence un certain nombre de critères communs à tous les cas de nanisme thanatophore. Par ailleurs, on est frappé par la fréquence des malformations associées. Elles seront étudiées par appareil, en les classant par ordre de fréquence décroissant.

1 - CRITERES COMMUNS

- 1°) Une étude anatomique soigneuse des poumons a été faite à chaque autopsie afin d'essayer d'expliquer le mécanisme de la détresse respiratoire. La cavité thoracique est de petite dimension, représentant 1/4 de la longueur totale du tronc. L'hypoplasie pulmonaire est impressionnante, atteignant dans un cas 1/5 du poids des poumons d'un foetus normal de même terme.

Macroscopiquement, les poumons sont congestifs, inhomogènes, présentant une alternance de zone normalement ventilée et de zone d'atélectasie.

L'étude histologique, mentionnée uniquement dans deux observations (4 - 39), met en évidence l'existence d'un parenchyme de type foetal avec des cellules alvéolaires cuboïdes (mais il s'agit de deux enfants prématurés, respectivement de 34 et 35 semaines).

- 2°) Les organes abdominaux sont congestifs, expliquant pour une part l'hépatosplénomégalie.

Les hémorragies viscérales sont fréquentes. Sur 35 autopsies on compte trois hématomes sous-capsulaires du foie, deux hémo-péritoines, deux hémorragies intrapulmonaires, un hématome surrénalien, une hémorragie vésicale, une hémorragie intracrânienne et un hématome sous-dural. La pathogénie de ces troubles de l'hémostase est complexe : Compression, anoxie, prématurité.

- 3°) L'étude anatomique de la boîte crânienne n'a malheureusement pas été faite à chaque autopsie. Le foramen magnum ou trou occipital est de petite dimension chaque fois qu'il a été recherché. (L'étude radiologique du trou occipital est d'interprétation difficile).
Au niveau de la colonne lombaire, le canal médullaire est rétréci.

2 - ETUDE DES MALFORMATIONS PARFOIS ASSOCIEES AU NANISME THANATOPHORE

A - ANOMALIES DU CRANE ET DU CERVEAU

- 1°) Crâne trilobé et nanisme thanatophore

L'association de ces deux syndromes rares retrouvée 17 fois dans la littérature (Bloomfield, Partington et Young) est surprenante. La fréquence de cette association parait trop élevée pour être fortuite. Cependant, les radiographies du squelette ne sont pas toujours reproduites. Aussi est-il difficile d'affirmer qu'il s'agit bien, dans chaque cas, d'un nanisme thanatophore et non d'une autre chondrodystrophie.

Le crâne trilobé, encore appelé "crâne en trèfle" ou "cloverleaf skull", a été décrit en 1960, en Allemagne. Ce syndrome correspond à une soudure prématurée des sutures coronales et lambdoïdes, entraînant une dysmorphie crânienne monstrueuse : Développement anormal des os temporaux et déplacement vers le bas de l'occiput. Sur la radiographie de face, les saillies externes des deux os temporaux de part et d'autre de l'os frontal donnent un aspect trilobé.

Cette malformation s'accompagne d'une hydrocéphalie due à une dilatation des premier, deuxième et troisième ventricules. A l'exception de ces 17 cas, on ne retrouve pas dans la littérature d'association d'hydrocéphalie vraie et de nanisme thanatophore.

Sur le plan anatomique, Partington note l'existence de lobes temporaux anormaux, d'une hypoplasie du cervelet avec agénésie du vermis.

- 2°) Autres malformations cérébrales

Elles sont retrouvées dans plusieurs cas de nanisme thanatophore et ressemblent curieusement à certains éléments décrits dans le "crâne en trèfle".

a - Des anomalies des lobes temporaux sont décrites dans 3 cas (28 - 14 - 11).

Macroscopiquement, les deux lobes temporaux sont très écartés du tronc cérébral, le corps calleux et le sillon hippocampique sont absents, les circonvolutions de l'hippocampe sont peu visibles.

A la coupe, les anomalies concernent essentiellement le lobule fusiforme et l'hippocampe. Il s'agit : "D'une part, d'anomalies de la lobulation et de la segmentation entraînant un développement excessif en hauteur de la partie externe du lobe temporal, avec verticalisation de la vallée sylvienne. Le sillon entre la première et la deuxième circonvolution temporale est très profond. Celui qui sépare la deuxième et la troisième, la troisième et la quatrième, est anormalement large. L'enroulement de l'hippocampe est anormal et l'uncus est mal individualisé.

D'autre part, il existe des anomalies de la cyto-architectomie dues à un trouble de la migration des neurones, avec des aspects de microgyries dans le gyrus fusiforme et l'hippocampe dont la structure microscopique est bouleversée.

En plus de ces altérations majeures temporo-hippocampiques, il existe des microgyries localisées au niveau des amygdales". (Gouttières).

b - Les lobes frontaux sont parfois hypoplasiques (46). Les circonvolutions à la surface du cerveau sont très marquées ce qui rejoint la description ci-dessus.

c - De même, une hypoplasie du cervelet est décrite dans deux observations (13 - 22). On retrouve donc là encore un élément du syndrome du crâne trilobé.

Pour être complet, un cas d'encéphalo-méningo-myélocèle est publié.

B - MALFORMATIONS DE L'APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE

Elles sont fréquentes, de type très varié :

6 cas de canal artériel
5 cas de communication intra-auriculaire
4 cas de malformation vasculaire :
- Transposition des gros vaisseaux,
- Anomalie du tronc brachio-céphalique,
- Coarctation de l'aorte,
- Hypoplasie de l'aorte.

1 cas d'hypoplasie de l'oreillette.

En fait, il s'agit le plus souvent de cardiopathie complexe : canal artériel + communication intra-auriculaire (3 cas), canal artériel + coarctation de l'aorte. Sur 35 autopsies, on retrouve 8 sujets porteurs d'une anomalie de l'appareil cardio-vasculaire.

C - ATTEINTES DE L'APPAREIL URINAIRE.

Elles semblent moins fréquentes :

Il s'agit surtout de sténose (5 cas), soit urétérale, soit urétéro-vésicale, soit du col vésical. Un cas de rein en fer à cheval est décrit.

D - AUTRES MALFORMATIONS

Elles rentrent dans le cadre d'un syndrome polymalformatif. Leur fréquence n'est pas significative. Il s'agit soit d'ovaires polykystiques, d'ectopie testiculaire, de rates surnuméraires, d'imperforation anale, de fentes labiales bilatérales, d'atrésie des choanes.

En conclusion, les malformations associées au nanisme thanatophore sont de type varié. L'existence chez 17 enfants d'un nanisme thanatophore et d'un "crâne en trèfle" paraît très intéressante, nécessitant une étude plus approfondie.

En faisant la synthèse des malformations retrouvées lors des autopsies et de celles diagnostiquées sur le simple examen clinique, 64% des enfants atteints de nanisme thanatophore présentent un syndrome polymalformatif associé. Cette approximation est sans doute sous estimée car une autopsie n'a été pratiquée que dans un cas sur deux.

E T U D E G E N E T I Q U E

L'étude génétique du nanisme thanatophore est délicate; en effet, cette entité est isolée seulement depuis 8 ans et les études faites jusqu'à ce jour portent sur un nombre limité de cas.

Classiquement, le nanisme thanatophore est considéré comme une mutation dominante léthale. Cependant, un certain nombre de remarques, qui seront analysées dans ce chapitre, permettent d'envisager d'autres modes de transmission. Cette étude regroupant 80 cas, étoffe la discussion.

1 - ANALYSE DE QUELQUES ELEMENTS

L'étude de différents facteurs sera d'abord envisagée : Fréquence du nanisme thanatophore, sexe, facteurs exogènes, caryotype. Puis une analyse des antécédents collatéraux des cas familiaux, et de la consanguinité permettra d'ouvrir la discussion sur l'étude génétique à proprement parler.

- 1°) Fréquence de l'achondroplasie et du nanisme thanatophore.

En 1967, Maroteaux distingue le nanisme thanatophore de l'achondroplasie. On est donc amené à reconsidérer la fréquence de l'achondroplasie et à étudier celle du nanisme thanatophore.

a - Fréquence de l'achondroplasie.

Jusqu'en 1967, l'achondroplasie était considérée comme la plus fréquente des chondrodystrophies génotypiques. On comptait en moyenne 25 achondroplasies pour 100 000 naissances. Cependant, il est difficile de donner un chiffre précis car les statistiques sont souvent discordantes.

Ces chiffres manifestement gonflés par l'addition à l'achondroplasie d'autres causes de nanisme ont été révisés par Harris en 1971. Cette étude portant sur 64 000 naissances (St Mary Hospital Manchester) fait état de 16 chondrodystrophies dont 4 achondroplasies. Pour cet auteur, la fréquence de cette affection est de 6 pour 100 000 naissances, soit 4 fois moins que les chiffres habituellement avancés.
Cependant ce chiffre ne présente pas de caractère définitif car l'étude porte sur un nombre encore trop restreint de naissances pour être statistiquement valable.

b - Fréquence du nanisme thanatophore.

Pour Harris, le nanisme thanatophore semble être actuellement la chondrodystrophie la plus fréquente : Dans sa statistique il compte 10 nanismes thanatophores pour 4 achondroplasies, soit une fréquence de l'ordre de 1 pour 6 400 naissances (ou 16 pour 100 000).

En réalité, la fréquence est plus basse car Harris semble confondre nanisme thanatophore et achondrogénèse. Par ailleurs, cette statistique a été établie dans une unité obstétricale importante, lieu d'orientation des grossesses à "problème".

Même corrigé, ce chiffre demeure trop élevé pour être dû uniquement à une mutation. En effet, la fréquence des mutations courantes chez l'homme est de l'ordre de 1 pour 100 000 naissances, soit 15 fois moins fréquente.

- 2°) Sexe

Le sexe de l'enfant n'est signalé que dans 62 observations. La répartition est équilibrée : 32 garçons, 30 filles.

La prédominance masculine, signalée par différents auteurs entre 1967 et 1970, n'est donc pas retrouvée. La notion de transmission récessive liée à l' X ne semble plus devoir être retenue.

- 3°) Age des parents

L'âge de la mère est mentionné dans 40 cas, avec une moyenne de 30 ans. 8 femmes ont plus de 35 ans.

L'âge du père n'est signalé que dans 19 observations avec une moyenne de 34 ans. 7 ont plus de 35 ans.

Il est impossible, tant pour l'âge maternel que paternel, de tirer des conclusions car chaque pays possède ces propres normes et les statistiques sont anciennes. (Age moyen des pères en Angleterre : 30 ans 9 mois, des mères : 28 ans 6 mois : Penrose 1955).

- 4°) Parité

Le rang de naissance est signalé dans 45 observations sur 78. Dans 20 cas, il s'agit d'un quatrième enfant ou plus.
Maroteaux, dans une étude personnelle récente retient un rang de naissance élevé (fait statistiquement significatif).

- 5°) Facteurs exogènes

La grossesse se déroule normalement à l'exception de l'hydramnios. On ne retrouve pas de notion de prise de médicaments tératogènes. Une irradiation est signalée dans deux cas (22-40). Il s'agit dans le premier cas, d'une exposition prolongée, la mère travaillant comme manipulatrice de radiologie depuis 15 ans, dans le deuxième cas, d'un bilan radiologique au cours du premier trimestre de la grossesse. Un épisode viral au 3è et 4è mois est mentionné dans deux publications (17-28).

On retrouve dans la littérature deux cas de grossesses gemellaires (13-17) ayant donné naissance à deux paires de jumeaux dizygotes. Dans chaque cas,un seul des enfants est atteint.

En conclusion, aucun facteur exogène ne semble jouer de rôle pendant la grossesse.

- 6°) Caryotype

Cet examen a été pratiqué dans trois cas seulement (22-17-8). Aucune anomalie n'a été mise en évidence. Cependant ces caryotypes n'ont pas été faits avec les nouvelles méthodes de dénaturation et une anomalie structurale minime ne peut être complétement écartée.

- 7°) Cas familiaux

a - Dans la littérature on retrouve plusieurs cas familiaux (frères et soeurs).

En 1938, Singleton publie l'observation de deux soeurs atteintes d'une"chondrodystrophie foetale avec étroitesse thoracique". La description clinique, l'évolution sont en faveur de deux nanismes thanatophores. Cependant le bilan radiologique est incomplet et ce cas ne peut être retenu avec certitude.

Puis Harris publie le cas d'un frère et d'une soeur présentant un nanisme thanatophore. En fait, il semble s'agir d'une observation familiale d'achondrogénèse.

En 1971, trois nouvelles observations familiales ont été décrites successivement par Partington (deux soeurs), Chemcke (deux frères) et Lantz (frère et soeur). L'étude des antécédents collatéraux de ces nourrissons est intéressante : Deux enfants sur deux sont atteints dans la publication de Chemcke, deux sur cinq dans celle de Partington, deux sur quatre dans celle de Lantz. Il faut signaler que dans l'observation de Partington, les deux enfants sont aussi porteurs d'un "crâne en trèfle".

Enfin Maroteaux (communication personnelle) fait état de deux observations familiales : atteinte de deux sujets dans la même fratrie et de deux jumeaux monozygotiques.

Les cinq dernières observations font évoquer un mode de transmission récessive.

b - Les parents sont consanguins dans deux de ces publications.

Chemcke décrit le cas de parents cousins germains, ayant mis au monde deux enfants porteurs d'un nanisme thanatophore. Puis Lantz publie l'observation de parents, cousins au 2è degré, ayant deux enfants sains et deux enfants atteints de nanisme thanatophore.

L'étude de ces deux familles oriente vers un mode de transmission autosomique récessive de cette maladie.

- 8°) Antécédents collatéraux

a - Chez 45 mères, ayant eu au total 186 grossesses, on compte 23 fausses couches , soit 17,8 % des grossesses.
Cette fréquence est largement supérieure aux 15 % retrouvés dans un échantillon de population pris comme témoins (Pena).
Ce fait est difficilement interprétable. On peut tout au plus supposer qu'un certain nombre de fausses couches correspondrait à des enfants atteints.

b - Dans la fratrie de ces enfants, on trouve parfois un syndrome polymalformatif.

Huguenin décrit dans une même famille une soeur atteinte d'un nanisme thanatophore et un frère d'un syndrome d'Ullrich-Feichtiger.

Celui-ci associe une microcéphalie, une dysmorphie faciale, une hexadactylie et un pseudo-hermaphrodisme masculin. L'autopsie met en évidence des anomalies cérébrales : agénésie du corps calleux, de la commissure grise et du trigone. Or, des anomalies identiques ont été décrites dans le nanisme thanatophore et plus spécialement chez la soeur de cet enfant.
Dans les antécédents obstétricaux de la mère, on note une fausse couche de 2 mois 1/2.

En 1971, Partington publie le cas d'une mère ayant eu successivement :

- Une fausse couche de 2 mois 1/2,
- Un enfant mort-né, porteur d'une malformation cardiaque,
- Une fausse couche de 1 mois,
- Un enfant normal,
- Un enfant polymalformé : hydrocéphalie, fente palatine, pieds bots, pas de nanisme,
- A l'autopsie on découvre des anomalies des lobes frontaux et pariétaux,
- Un enfant présentant un nanisme thanatophore associé à un crâne en trèfle.

Ces deux publications posent un intéressant problème de génétique. On pourrait évoquer une double mutation de novo. Cette hypothèse paraît peu probable car il s'agit de syndrome malformatif extrêmement rare, à moins qu'il existe une sensibilité particulière des géniteurs à induire des mutations.

- 9°) Malformation associée au nanisme thanatophore chez le même malade.

L'association nanisme thanatophore (mais s'agit-il bien dans tous les cas d'un nanisme thanatophore ?) et "crâne en trèfle", retrouvée 17 fois dans la littérature (21 %), paraît trop fréquente pour être due au hasard. S'agit-il d'une manifestation plus complète d'une chondrodysplasie avec atteinte de l'ossification des os de la base du crâne (hypothèse de Partington) ? S'agit-il d'une polyallélie ou de deux gènes situés sur deux loci voisins ayant subi une mutation ?

II - HYPOTHESES GENETIQUES

Un certain nombre d'hypothèses génétiques peut être envisagé : S'agit-il d'une mutation dominante léthale, d'une transmission autosomique récessive? Ces deux possibilités seront envisagées successivement.

A - MUTATION

L'hypothèse d'une mutation dominante léthale, à l'échelle génique était la seule admise jusqu'à la description des cas familiaux et de consanguinité. Actuellement, on a tendance à nuancer cette interprétation, à moins que les cas familiaux puissent être expliqués par une tendance particulière des géniteurs à induire des mutations.

Par ailleurs, la fréquence de la maladie est trop élevée (de l'ordre de 1 pour 10 000 naissances) pour être due uniquement à une mutation.

Certains auteurs (12) ont pu évoquer une double mutation dominante du gène de l'achondroplasie. Cette hypothèse a été émise devant la similitude clinique et radiologique entre le nanisme thanatophore et l'achondroplasie dans sa forme homozygote (chapitre suivant). En fait, ces deux entités à phénotype semblable semblent correspondre à deux modes de transmission différents, les uns ayant des parents phénotypiquement normaux, les autres des parents achondroplases.

Enfin, on pourrait évoquer l'hypothèse d'une mutation somatique d'ordre structurale afin d'expliquer la fréquence de l'association nanisme thanatophore et crâne trilobé.

B - TRANSMISSION AUTOSOMIQUE RECESSIVE

On peut d'emblée éliminer une transmission autosomique dominante car les parents sont sains.

Une transmission autosomique récessive monofactorielle doit être naturellement envisagée étant donné l'existence de cas familiaux et de consanguinité.

Cependant, la fréquence de la maladie est très faible pour une transmission récessive (entre 10 et 16 pour 100 000 naissances), ce nombre de cas familiaux (5), très inférieur à celui attendu, et le taux de consanguinité bas. Ces remarques orientent vers une hérédité récessive avec une manifestation irrégulière du gêne et peut être une léthalité in utéro dans certains cas. (pourcentage de fausses couches élevé)

Une transmission plurifactorielle peut bien sûr être envisagée. Il reste à le démontrer.

En conclusion, l'étude génétique du nanisme thanatophore garde encore de nombreux points obscurs que seules des études statistiques plus importantes permettront d'éclaircir.
Maroteaux (communication personnelle), pense qu'il n'existe pas une hétérogénéité génétique (mutation dominante léthale - transmission autosomique récessive). L'hypothèse d'une transmission récessive paraît la plus probable, mais il faut admettre une manifestation irrégulière du gène et peut être une léthalité in utero dans certains cas.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

PLACE NOSOLOGIQUE

Le nanisme thanatophore présente un certain nombre de critères cliniques, radiologiques, histologiques qui lui sont propres et qui constitue un ensemble malformatif particulier.

Cependant, il a pu parfois être confondu avec un certain nombre d'affections voisines entraînant un nanisme néonatal, essentiellement les chondrodystrophies, parfois d'autres dystrophies osseuses.

I - LES CHONDRODYSTROPHIES

Dans ce chapitre, deux grands groupes d'affections peuvent être distingués :

- Les chondrodystrophies incompatibles avec la vie, qui seront plus particulièrement étudiées, étant comme le nanisme thanatophore, rapidement léthales.
- Les chondrodystrophies compatibles avec la vie, dont le pronostic vital est en règle meilleur. Seules leurs particularités durant la période néonatale seront envisagées.

A - LES CHONDRODYSTROPHIES INCOMPATIBLES AVEC LA VIE.

1 - L'ACHONDROGENESE.

Cette entité, longtemps confondue avec l'achondroplasie a été isolée par Parenti en 1936.

o Sur le plan clinique, elle réalise un tableau très voisin du nanisme thanatophore, associant un nanisme néonatal dysharmonieux avec micromélie extrême, macrocéphalie, d'évolution rapidement léthale.

Seules quelques nuances les différencient : nanisme plus sévère (25 à 36 cm) du fait d'un tronc court et moins étroit, évolution très rapidement léthale en quelques heures.

o Seul le bilan radiologique permet d'affirmer le diagnostic. En effet, l'achondrogénèse est caractérisée par un défaut de minéralisation, allant d'une absence d'ossification pratiquement complète à une simple insuffisance de minéralisation du rachis.

Les radiographies de la colonne permettent d'affirmer le diagnostic. Les corps vertébraux sont mal vus ou absents, les pédicules normaux.

Les distances interpédiculaires des dernières vertèbres lombaires ne sont pas réduites. Le sacrum n'est jamais vu.

Les os longs des membres sont soit absents, soit réduits à des "moignons méconnaissables". Dans certains cas, l'aspect se rapproche de celui du nanisme thanatophore, mais les diaphyses sont plus épaisses, moins incurvées, les métaphyses plus élargies.

Le thorax est plus large, les côtes sont moins courtes aux extrémités subnormales.

Les ailes iliaques sont peu développées, l'ischion et le pubis le plus souvent absents.

o Sur le plan histologique, il s'agit, comme le nanisme thanatophore, d'une dyschondrodystrophie. Cependant, au niveau de la zone dégénérative, les noyaux d'ossification sont rares, voire même absents et la bande fibro-vasculaire est retrouvée dans un nombre limité de cas.

o Sur le plan génétique, la maladie atteint les deux sexes. Son mode de transmission est probablement autosomique récessif.

En résumé, l'achondrogénèse et le nanisme thanatophore présentent une similitude clinique. Le diagnostic différentiel est possible grâce à l'étude radiologique, en particulier du rachis.

B - LES CHONDRODYSTROPHIES COMPATIBLES AVEC LA VIE.

Elles sont en règle générale, plus faciles à éliminer. Cependant, un certain nombre d'entre elles ont pu être confondues avec le nanisme thanatophore, surtout dans la période néonatale.

1 - ACHONDROPLASIE.

Cette affection décrite à la fin du siècle dernier par Parrot est la plus anciennement isolée des chondrodystrophies. Son étude est donc actuellement bien connue; elle sera envisagée rapidement. Par contre, on insistera sur deux combinaisons génétiques de description récente : L'achondroplasie dans sa forme homozygote et l'union achondroplase - hypochondroplase.

a - L'achondroplasie classique (Particularité de la maladie chez le nouveau-né).

o Sur le plan clinique, le nanisme est moins sévère. A la naissance, la taille se situe autour de 46 cm. L'attention est attirée par un contexte malformatif plus discret que dans le nanisme thanatophore :

- Micromélie modérée, intéressant les différents segments des membres.
- Au niveau de la main : Isodactylie, 3è et 4è doigts écartés en trident.
- Pas d'étroitesse thoracique.

Enfin, l'évolution est très différente puisque l'achondroplasie est compatible avec la vie.

o Sur le plan radiologique, les anomalies des os longs sont retrouvées à un degré moindre que dans le nanisme thanatophore.
Les corps vertébraux sont de hauteur normale. Sur les radiographies de profil du rachis, on note une diminution du diamètre antéro-postérieur avec des pédicules courts, donnant un aspect anormalement étroit au niveau des vertèbres lombaires.
Les côtes sont de longueur normale, aux extrémités non élargies.

o Sur le plan histologique, il s'agit d'une hypochondroplasie et non d'une dyschondroplasie comme dans le nanisme thanatophore.

A l'autopsie, les malformations viscérales sont moins fréquentes.

o Sur le plan génétique, l'achondroplasie est une maladie autosomique dominante. Le taux de mutation de novo est élevé.

b - L'achondroplasie dans sa forme homozygote.

Hall, en 1969, décrit une forme extrême d'achondroplasie, correspondant à la combinaison homozygote du gène dominant. Les deux parents sont des nains achondroplases.

o Le tableau clinique est identique au nanisme thanatophore, associant une micromélie extrême et une étroitesse thoracique. L'évolution est aussi rapidement léthale : L'enfant mourant dans un tableau de détresse respiratoire.

o Sur le plan radiologique, les anomalies sont quantitativement intermédiaires entre celles de l'achondroplasie et du nanisme thanatophore.

o Sur le plan histologique, il semble s'agir d'une dyschondroplasie comme dans le nanisme thanatophore. Par contre, la bande fibro-vasculaire n'est pas mentionnée.

Si les ressemblances cliniques, radiologiques et histologiques sont troublantes entre ces deux affections, le diagnostic d'achondroplasie dans sa forme homozygote est facile car les deux parents sont achondroplases. Il s'agit sans doute de deux entités différentes, correspondant à deux gènes différents.

c - Combinaison achondroplasie et hypochondroplasie.

Les travaux récents de Walker en 1971, laissent à penser qu'il existe deux gènes allèles sur le locus responsable du syndrome achondroplasique : L'un responsable de l'achondroplasie, l'autre de l'hypochondroplasie.

Mc Kusick en 1973, publie le cas d'un enfant né d'un père achondroplase et d'une mère hypochondroplase. Celui-ci présente un tableau clinique associant un nanisme sévère avec micromélie, à prédominance rhizomélique, une hydrocéphalie et une étroitesse thoracique. L'enfant, actuellement âgé de 15 mois, a été hospitalisé à plusieurs reprises pour des surinfections pulmonaires.

o Sur le plan radiologique, le tableau est lui aussi intermédiaire, entre l'achondroplasie et le nanisme thanatophore.

o La biopsie osseuse n'a pas été pratiquée jusqu'à ce jour.

o Sur le plan génétique, il pourrait s'agir de la combinaison du gène de l'achondroplasie et de celui de l'hypochondroplasie.

2 - MALADIE DES EPIPHYSES PONCTUEES.

Cette maladie, isolée en 1917, par Conradi, présente un polymorphisme extrême. Seule la forme à révélation néonatale sera envisagée.

o Sur le plan clinique, il s'agit d'un nanisme avec micromélie à prédominance rhizomélique d'évolution rapidement léthale.

Cependant, plusieurs particularités cliniques permettent de la distinguer du nanisme thanatophore :

- Nanisme en règle modéré - souvent simple retard statural.
- Asymétrie des membres dans un tiers des cas.
- Ankylose articulaire avec attitude en demi flexion dans la moitié des cas.
- Cataracte congénitale (dont la fréquence est différemment appréciée selon les auteurs), souvent difficile à mettre en évidence à la naissance.
- Thorax de volume normal.
- Crâne normal - jamais de macrocéphalie.
- Malformation des extrémités : Syndactylie - pieds bots.
- Fissure palatine.
- Anomalies cutanées : Hyperkératose, ichtyose.
- Cardiopathie congénitale.

Ces quatre dernières malformations sont retrouvées de façon inconstante. L'évolution est rapidement léthale du fait d'une grande fragilité à l'infection et de la fréquence de la prématurité.

o Les signes radiologiques sont d'une importance capitale puisque les calcifications épiphysaires représentent le seul signe obligatoire de la maladie. Il s'agit d'un semis de calcification en grains de plomb prédominant dans les régions épiphysaires des os longs.
Dans ces formes majeures, s'associe une brièveté des diaphyses humérales et fémorales. Celles-ci sont massives, trapues. Les métaphyses sont élargies. A la naissance, les corps vertébraux sont en règle normaux.

o Sur le plan histologique, le cartilage est entouré "d'un surtout fibreux d'où partent des cloisons conjonctives". La zone sériée est anarchique. La bande fibro-vasculaire est constante.

o Sur le plan génétique, la maladie atteint les deux sexes. Son mode de transmission demande à être précisé.

En conclusion, la maladie des épiphyses ponctuées est le plus souvent évoquée devant un nouveau-né présentant une micromélie modérée avec asymétrie des membres.

La radiographie affirme le diagnostic.

3 - SYNDROME D'ELLIS-VAN CREVELD - DYSTROPHIE THORACIQUE ASPHYXIANTE DE JEUNE.

Il s'agit de deux syndromes qui présentent dans la période néonatale, d'indiscutables analogies cliniques et radiologiques.

o Sur le plan clinique, le syndrome d'Ellis-Van Creveld est responsable d'un nanisme micromélique. Il peut difficilement être confondu avec le nanisme thanatophore, en effet :

- La micromélie est discrète, entraînant le plus souvent un simple retard statural. Il n'existe jamais de nanisme sévère.
- L'étroitesse thoracique est inconstante, jamais responsable d'une détresse respiratoire néonatale.
- Une polydactylie est retrouvée de façon constante.
- Les anomalies ectodermiques (ongles petits, dystrophie des gencives) passent souvent inaperçues à la naissance.
- Une cardiopathie existe dans 50% des cas.
- Enfin, l'issue fatale, secondaire aux malformations cardiaques est plus tardive que dans le nanisme thanatophore.

La dystrophie thoracique asphyxiante décrite en 1955 par Jeune est rarement diagnostiquée dans la période néonatale.
Elle s'inscrit dans un tableau peu dysmorphique : Taille subnormale, micromélie discrète, absence de dysmorphie cranio-faciale. Le thorax long, étroit et immobile est responsable d'une détresse respiratoire d'apparition généralement secondaire (4 à 6 mois).
Cependant, dans deux cas où le diagnostic avait été fait dans la période néonatale (Niemann), le décès à l'occasion de surinfection pulmonaire, survient à 2 et 3 mois. Il faut rappeler qu'il existe quelques cas de nanisme thanatophore à survie voisine.

o Sur le plan radiologique, les anomalies sont superposables dans ces deux affections. L'atteinte thoracique (plus discrète dans le syndrome d'Ellis-Van Creveld) est voisine de celle du nanisme thanatophore. Les extrémités des côtes sont moins renflées.

Mais les diaphyses des os longs sont de longueur subnormale. Les métaphyses sont globuleuses, à limite finement dentelée. Le crâne et le rachis sont normaux.

o Sur le plan histologique, les études sont incomplètes. Dans la dystrophie thoracique asphyxiante, les anomalies sont de type quantitatif : atrophie de la zone sériée et de la zone dégénérative, zone hypertrophique anormalement développée.

o Sur le plan génétique, ces deux affections se transmettent sur un mode autosomique récessif. Malgré leur analogie, il semble s'agir de deux gènes dont l'action est voisine plutôt que d'un même gène d'expressivité variable.

o Sur le plan pathogénique, plusieurs problèmes se posent. Pourquoi, la dystrophie thoracique asphyxiante entraîne une issue fatale plus tardive, voire même une vie normale alors que l'atteinte thoracique est identique à celle du nanisme thanatophore ? La cause du décès dans le nanisme thanatophore est-elle due essentiellement à la compression médullaire ? Comment classer les cas de nanisme thanatophore à survie prolongée ?

4 - NANISME DIASTROPHIQUE.

Cette affection, isolée en 1960, tira son nom d'un mot Grec qui signifie tortueux, en raison des incurvations multiples des membres et du tronc.

o Sur le plan clinique, le nanisme est sévère. La micromélie atteint les différents segments des membres.
Cependant, plusieurs éléments orientent le diagnostic :

- Malformation constante des extrémités : Pieds bots - mains botes - pouce implanté perpendiculairement à l'axe de la main.
- Pas d'étroitesse thoracique.
- Pas de dysmorphie cranio-faciale.
- Formation kystique du pavillon de l'oreille, de grande valeur diagnostique mais rarement présent dès la naissance.
- Fissure palatine - syndrome de Pierre Robin (dans un quart des cas) responsable d'une détresse respiratoire néonatale.
- Evolution en règle favorable en l'absence de syndrome de Pierre Robin.

o Sur le plan radiologique, les anomalies rappellent celles du nanisme thanatophore. Mais les métaphyses sont élargies, hyperclaires, parfois pseudokystiques; les épiphyses sont irrégulières. L'avance d'ossification des noyaux carpiens est fréquente. La subluxation en arrière du coude et la forme triangulaire des premiers métacarpiens sont deux signes de grande valeur, mais inconstants. Enfin, le rachis est normal.

o Les lésions histologiques ne sont pas spécifiques.

o La maladie se transmet sur un mode autosomique récessif.

5 - NANISME METATROPIQUE.

Cette maladie, ainsi dénomée en raison "des variations du nanisme avec l'âge" (d'un mot grec qui signifie variable), a été isolée en 1966 par Maroteaux et Spranger.

o Sur le plan clinique, dans la période néonatale, il existe une micromélie à prédominance rhizomélique, un thorax long et étroit. Mais la taille est subnormale (intrication des deux éléments ci-dessus),

il n'existe pas de dysmorphie cranio-faciale. Des saillies anormales péri-articulaires, une ankylose articulaire et une cypho-scoliose sont habituellement présentes.
La maladie est compatible avec la vie. Aucun épisode de détresse respiratoire n'est signalé malgré l'étroitesse thoracique. A l'âge adulte, l'aspect de ces sujets simule la maladie de Morquio.

o Sur le plan radiologique, les anomalies du thorax et des os longs sont voisines de celles du nanisme thanatophore.
Cependant, plusieurs indices orientent le diagnostic :

- Les diaphyses sont plus massives - les régions métaphysaires ont un aspect renflé très caractéristique en particulier au niveau de l'extrémité supérieure du fémur.
- La platyspondylie est plus marquée - la cypho-scoliose déjà nette.
- Le bassin est très dysmorphique avec un aspect en "hallebarde".

o Sur le plan histologique, on note "un développement anarchique du tissu cartilagineux, au voisinage du cartilage de conjugaison avec trouble grave de l'ossification enchondrale qui semble presque absente" (Maroteaux).

o Sur le plan génétique, la transmission autosomique récessive est probable.

6 - DYSPLASIE SPONDYLO-EPIPHYSAIRE CONGENITALE.

Isolée en 1966 par Spranger, cette maladie est parfois découverte dès la naissance : Retard statural modéré, tronc anormalement court, brièveté des membres. Le pronostic vital est bon.

o Sur le plan radiologique, on note, comme dans le nanisme thanatophore, une platyspondylie très marquée, atteignant de façon inégale les différents corps vertébraux. De profil, ceux-ci ont un aspect ovoïde caractéristique. Mais les os longs sont subnormaux.

o La maladie se transmet sur un mode dominant. Les mutations sont fréquentes.

7 - NANISME ACROMESOMELIQUE.

Cette affection pose peu de problème de diagnostic différentiel avec le nanisme thanatophore. En effet, à la naissance, le retard statural modéré est dû à une micromélie des segments moyens et distaux.

o Sur le plan radiologique, outre la brièveté des os des segments ci-dessus, on note une platyspondylie avec diminution des espaces interpédiculaires des dernières vertèbres lombaires.

o La transmission obéit à un mode autosomique récessif.

8 - NANISME MESOMELIQUE.

Cette affection est rarement diagnostiquée à la naissance. La micromélie affecte les segments moyens des membres. Elle se transmet sur le mode récessif autosomique.

SIGNES CLINIQUES DES PRINCIPAUX NANISMES MICROMELIQUES NEONATAUX

		Retard de taille	Micromélie	Crâne	Thorax longueur	Thorax largeur	Autres anomalies	transmission
CHONDRODYSTROPHIES ↗	INCOMPATIBLES AVEC LA VIE	Nanisme tharatophore	+++	Prédominance proximale	↗	N	↘		?
		Achondrogénèse	++++	Prédominance proximale	↗	↘	↘		?
↘	COMPATIBLES AVEC LA VIE	Achondroplasie	++	Proximale et distale	↗	N	N	3è et 4è doigts en trident	Autosomique dominante
		Maladie des épiphyses ponctuées	(+)	Prédominance proximale	N	N	N	Asymétrie des membres - Cataracte	Autosomique récessive
		Synd. Ellis-Van Creveld	+	Proximale et distale	N	N	(↘)	Polydactylie	Autosomique récessive
		Dystrophie Asphyxiante	(+)	Proximale et distale	N	↗	↘		Autosomique récessive
		Narisme Distrophique	++	Proximale et distale	N	N	N	Extrémités botes kyste de l'oreille Division palatine	Autosomique récessive
		Narisme Métatropique	(+)	Proximale	N	↗	↘	Cypho-scoliose	Autosomique récessive
NANISME NON CHONDRODYSTROPHIQUE		Nanisme Campomélique	++	uniquement les membres inf.	N	N	↘	Pieds bots Division palatine	?

\+ discret +++ important () inconstant ↗ augmenté
++ modéré ++++ très important N normal ↘ diminué

II - DYSPLASIES OSSEUSES NON CHONDRODYSTROPHIQUES

Ce chapitre regroupe un certain nombre d'affections très disparates. En fait, seul le nanisme campomélique et deux syndromes malformatifs étudiés ici, car non encore classés (description récente, absence d'étude histologique du cartilage de conjugaison), prêtent vraiment à discussion.

1 - NANISME CAMPOMELIQUE.

Cette affection, isolée en 1971 par Maroteaux et Spranger, est évidente dès la naissance.

o Sur le plan clinique, il s'agit comme le nanisme thanatophore, d'un nanisme sévère avec micromélie et étroitesse thoracique modérée. L'évolution est en règle rapidement léthale, à l'occasion d'accidents respiratoires.
Cependant, plusieurs éléments orientent le diagnostic :

- Micromélie intéressant électivement les membres inférieurs.
- Incurvation à convexité antérieure des jambes.
- Pied bot varus équin.
- Micrognathie.
- Division palatine.

o Les radiographies des membres inférieurs sont caractéristiques : Angulation des os à convexité antéro-externe - métaphyses non élargies, présentant des bandes claires - péroné hypoplasique - luxation bilatérale des hanches.
Au niveau du rachis, une déformation cunéiforme des corps vertébraux est parfois signalée. Le crâne est bien minéralisé.

o L'étude histologique ne révèle pas d'anomalie osseuse.

o L'étiopathogénie de la maladie est inconnue. Les cas publiés sont isolés. Les parents ne sont pas consanguins.

2 - DYSPLASIE OSSEUSE DECRITE PAR DES AUTEURS FINLANDAIS.

En 1972, ces auteurs, en collaboration avec P. Maroteaux, isolent un nouveau syndrome polymalformatif chez un frère et une soeur. Depuis cette date, aucun autre cas n'a été publié.

o Sur le plan clinique, il s'agit d'un nanisme néonatal (taille 36 et 40 cm), avec micromélie extrême, d'évolution léthale (les deux enfants sont mort-nés).
Mais on note :

- Une micromélie distale et proximale.
- Des pieds en varus équin.
- Une limitation de l'extension des articulations.
- Un thorax court non étroit.
- Une fente palatine.

o Le bilan radiologique montre des atteintes de l'ensemble du squelette, très différentes du nanisme thanatophore.

Les os des membres sont courts, non trapus, presque "graciles". Les régions métaphysaires sont normales à l'exception de l'extrémité proximale de l'humérus qui est élargie. Une angulation diaphysaire est nette sur le fémur, le tibia et le cubitus. Mais surtout, le radius et le péroné sont particulièrement anormaux, très courts, de forme triangulaire. Les os de la main sont mal ossifiés : phallanges proximales non vues, phallanges moyennes dédoublées dans un cas.

Les corps vertébraux sont mal développés avec de nombreuses hémivertèbres. Les pédicules sont normaux.

Les ailes iliaques sont petites avec une saillie médiane, arrondie sur le toit du cotyle.

o L'étude histologique du cartilage de conjugaison n'est malheureusement pas mentionnée.
Dans un des deux cas, une adénomatose endocrine multiple a été découverte à l'examen anatomique.

o Sur le plan génétique, la transmission obéit probablement au mode récessif autosomique : Deux enfants atteints dans une même fratrie, parents apparentés.

En résumé, cette nouvelle entité, non encore classée, pose peu de problème diagnostic avec le nanisme thanatophore; par contre, elle présente de nombreuses analogies avec le nanisme campomélique.

3 - DYSPLASIE OSSEUSE DECRITE PAR SALDINO.

Ce syndrome polymalformatif a été isolé en 1972, chez deux soeurs Aucun autre cas n'a été publié.

o Sur le plan clinique, il s'agit, comme dans le nanisme thanatophore, d'un nanisme sévère avec micromélie à prédominance rhizomélique, étroitesse thoracique et macrocéphalie. L'évolution est léthale : Les deux enfants sont mort-nés.
Mais une polydactylie est retrouvée dans les deux cas. Les malformations viscérales, (cardio-vasculaires, digestives et uro-génitales) sont nombreuses.

o Le bilan radiologique permet d'éliminer un nanisme thanatophore. En effet, les os longs sont hypoplasiques, courts, aux extrémités effilées. Les métaphyses ne sont pas visibles. Les phallanges sont mal vues. Les corps vertébraux sont bien développés, aux contours irréguliers. Les côtes sont extrêmement courtes et grêles.

o Une étude histologique de cartilage de conjugaison n'a pu être faite.

En conclusion, ce syndrome présente une grande analogie clinique avec le nanisme thanatophore; mais le bilan radiologique est très différent. Seule la description de cas semblables permettra de mieux connaître cette nouvelle entité.

4 - MALADIE DE PORAK ET DURANTE.

Cette maladie encore appelée fragilité osseuse constitutionnelle à révélation néonatale peut difficilement être confondue avec le nanisme thanatophore.

En effet, le retard statural est discret; les membres sont déformés. La micromélie est asymétrique.

Surtout, le défaut d'ossification du crâne, la présence de cals osseux témoins de fractures survenues pendant la période ante-natale permettent d'affirmer le diagnostic.

5 - HYPOPHOSPHATASIE CONGENITALE.

La confusion avec le nanisme thanatophore est possible. Le tableau clinique associe un retard statural modéré avec micromélie asymétrique, étroitesse thoracique, macrocéphalie. L'évolution est souvent léthale, due à une insuffisance respiratoire.

o Mais les radiographies du squelette montrent une absence de minéralisation du rachis et de la voûte du crâne. Les os longs sont courts, grêles. Les métaphyses, irrégulièrement calcifiées.

o Le bilan biologique affirme le diagnostic : Effondrement du taux sérique des phosphatases alcalines, augmentation de l'excrétion urinaire des phosphoetanolamines.

o La maladie se transmet sur le mode récessif autosomique.

EN CONCLUSION de ce long chapitre, il faut retenir que le diagnostic différentiel du nanisme thanatophore sur le plan clinique demeure l'achondrogénèse, qu'il faut devant tout nanisme découvert à la naissance, faire un bilan radiologique complet (membres, rachis) et une étude histologique du cartilage de conjugaison afin d'essayer de mieux individualiser les différentes dysplasies osseuses.

C O N C L U S I O N

Une étude synthétique des différentes observations de nanisme thanatophore publiées jusqu'à ce jour, a été effectuée. Elle confirme l'individualité de cette affection au sein des chondrodystrophies génotypiques.

Le nanisme thanatophore est une maladie rare, mais non exceptionnelle (de l'ordre de 1 pour 10 000 naissances), plus fréquente que l'achondroplasie (1 pour 16 000 naissances : Harris, 1971).

o Sur le plan clinique, elle se caractérise par la découverte, à la naissance, d'un nanisme micromélique sévère avec étroitesse thoracique, d'évolution en règle rapidement léthale. Les formes à survie prolongée ainsi que les cas de nanisme thanatophore associé à un crâne en trèfle posent le problème de leur place nosologique dans le cadre des chondrodystrophies.

o Les données radiologiques sont actuellement bien connues, associant un aspect court et massif des os longs à une platyspondylie.

o Sur le plan histologique, les études récentes semblent montrer qu'il s'agit d'une dyschondroplasie avec présence d'une hypertrophie de la virole périchondrale, s'opposant à l'achondroplasie qui serait une hypochondroplasie.

o Face à ces faits bien établis, de nombreuses incertitudes demeurent quant à l'étiologie de cette affection. Classiquement, le nanisme thanatophore était considéré comme une mutation dominante léthale. En fait, depuis la publication de cas familiaux, l'hypothèse d'une transmission récessive paraît la plus probable, mais il faut admettre une manifestation irrégulière du gène et une léthalité in utero dans certains cas.

o o

o

Le Président de la Thèse :

Monsieur le Professeur M. ALISON

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 16 Mai 1974

Le Doyen,
Monsieur J.B. BOUHEY

B I B L I O G R A P H I E

1 - AVARZO (d') M. : Thanatophoric dwarfism.
Pédiatra 1969, 77, 648-665.
2 - BEAUDOING A., BOST M., PONT J. : Nanisme thanatophore : Une observation anatomo-clinique.
Pédiatrie 1969, 24, 4, 459-461.
3 - CAMPBELL R.E. : Thanatophoric dwarfism in utero.
Amer. j. roengt. genol. 1971, 112, 1, 198-200.
4 - CASADO de FRIAS E., ESCRIBANO R., GALERA H. : Nanismo tanatoforico : una forma letal de achondroplasia.
Acta. ped. espagnola 1971, 339, 121-130.
5 - CENTA A., CAMERA G. : Il cosideto "nanismo tanatoforo".
Min. ped. 1969, 21, 11, 447-453.
6 - CHEMKE J., GRAFF G., LANCET M. : Familial recurring thanatophoric dwarfism.
Lancet 1971, 1, 1358.
7 - FOVET-POINGT O. : Nanisme thanatophore, à propos d'une observation.
Rev. intern. ped. 1970, 4, 35.
8 - FRANCESCHINI P., MARCHESE-FABRIS C., PONZONE A. : Le nanisme thanatophore dans le cadre des nanismes pseudo-achondroplasiques.
Ann. radiol. 1970, 13, 5-6, 399-404.
9 - GARDONI L., PIANETI F. : Il nanismo tanatoforo.
Gazetta sanitaria 1969, 40, 173.
10 - GIEDON A. : Thanatophoric dwarfism.
Helvet. paed.acta. 1968, 23, 2, 175-183.
11 - GOUTIERES F., AICARDI J., FARKAS-BARGETON E. : Une malformation cérébrale particulière associée au nanisme thanatophore.
Rev. neurol. 1971, 125, 6, 435-440.
12 - HALL H.G., DORST J.P., TAYBI H. : Two probable cases of homozygosity for the achondroplasia gene birth defects.
Original article series 1969, 5, 4, 24-34.
13 - HARRIS R., PATTON J.T. : Achondroplasia and thanatophoric dwarfism. in the newborn.
Clinical genetics 1971, 2, 2, 61-72.
14 - HUGUENIN M., GODARD G., FERRIER P.E. : Two different mutations within the same sibship.
Helv. paediat. acta. 1969, 24, 3, 239-245.
15 - JEUNE M., BERAUD C., CARRON R. : Dystrophie thoracique asphyxiante de caractère familial.
Arch. franç. ped. 1955, 12, 7, 886-891.

16 - KAUFMAN R.L., RIMOIN D.L., McALISTER W.H., KISSANE J.M. : Thanatophoric dwarfism.
Amer. j. dis. child. 1970, 120, 1, 53-57.
17 - KEATS T.E., RIDDERVOLD H.O., MICHAELIS L.L. : Thanatophoric dwarfism.
Amer. j. roentgenol. 1970, 108, 3, 473-480.
18 - KOZLOWSKI K., PROKOP E., ZYBACZYNSKI J. : Thanatophoric dwarfism.
Brit. j. radiol. 1970, 43, 565-568.
19 - LA CHAPELLE (de), MAROTEAUX P. : Une rare dysplasie osseuse léthale de transmission récessive autosomique.
Arch. franç. ped., 1972, 29, 759-770.
20 - LAMY M., MAROTEAUX P. : Le nanisme diastrophique.
Presse méd., 1960, 68, 1977.
21 - LAMY M, MAROTEAUX P., FREZAL J. : Les chondrodystrophies génotypiques: définition et limites.
Sem. hop. Paris, 1958, 34, 27, 1675-1679.
22 - LANGER L.O., SPRANGER J.W., GREINACHER I., HREDMAN R.C. : Thanatophoric dwarfism. a condition confused with achondroplasia in the neonate, with brief comments on achondrogenesis and homozygous achondroplasia.
Radiology, 1969, 92, 285-303.
23 - LANTZ A.M., JEMKE Z., GARF G. : Thanatophoric dwarfism.
Journal of Israël medical association 1972, 132, 9, 385-388.
24 - LENZ W., WEISSENBACHER G., ZWEYMULLER E. : Thanatophorer zwergwuchs.
Z.Kinderheilk, 1971, 111, 2, 162-174.
25 - LOIDICE G., BAGLIETTO B., BELLICINI G. : Nanismo tanatoforo.
Min. ped., 1971, 23, 17, 759-764.
26 - MARCAND - RICHARD C. : Nanisme thanatophore.
Thèse médicale Lille 1972, 61.
27 - MAROTEAUX P., LAMY M. : Le diagnostic des nanismes chondrodystrophiques chez le nouveau-né.
Arch. franç. ped. 1968, 25, 3, 241-262.
28 - MAROTEAUX P., LAMY M., ROBERT J.M. : Nanisme thanatophore.
Presse médicale 1967, 75, 49, 2519-2524.
29 - MAROTEAUX P., MARTINELLI B., CAMPAILLA E. : Le nanisme acromesomelique.
Presse med. 1971, 79, 41, 1839-1842.
30 - MAROTEAUX P., SAVART P. : La dystrophie thoracique asphyxiante : étude radiologique et rapports avec le syndrome d'Ellis et Van Creveld.
Ann. radio., 1964, 7, 332-336.

31 - MAROTEAUX P., SPRANGER J.W., OPITZ J., KUCERA J. : Le nanisme campomelique.
Presse med. 1971, 78, 25, 1157-1162.
32 - MAROTEAUX P., WIEDMANN R., SPRANGER J.W., KOZLOWSKI K., LENZI L. : Essai de classification des dysplasies spondylo-épiphysaires.
Monographie de génétique médicale Lyon 1968.
33 - MARTINELLI B., CAMPAILLA E. : Nanismo tanatoforo.
Minerva orthop. 1971, 22, 4, 122-126.
34 - McKUSICK A.V., KELLY T.E. : observations suggesting allelism of the achondroplasia and hypochondroplasia genes.
J.med. GENET, 1973, 10, 11-16.
35 - MILLOU J.M., ITIS M., STANESCO V. : Etude histologique et histochimique de la biopsie du cartilage de croissance dans divers cas de trouble de développement.
Ann. ped. 1962, 9, 11, 582-590.
36 - MONTLOUIS H. : Contribution à l'étude de la maladie congénitale des épiphyses ponctuées.
Thèse Toulouse, 1961, 32.
37 - NOONAN C.D., M.D. : Ante natal diagnosis of achondroplasia with comment on Deuel's "halo" sign.
Am.j.obst. gynec. 1969, 105, 293.
38 - O'MALLEY B.P. : Thanatophoric dwarfism.
Journal de l'Association Canadienne des radiologistes, 1972, 23, 62-68.
39 - PARTINGTON M.W., GONZALES-CRUSSI F., KHAKEE S.G., WOLLIN D.G. : Cloverleaf skull and thanatophoric dwarfism : report of four cases two in the same sibship.
Archives of disease in childhood 1971, 46, 656-664.
40 - PENA S.D.J., GOODMAN H.O. : The genetics of thanatophoric dwarfism.
Pediatrics 1973, 51, 1, 104-109.
41 - PENROSE L.S., CAMB M.A. : Parental age of mutation.
The lancet 1955, 312-313.
42 - PONZONE A., FABRIS C., FRANCESCINI P. : Thanatophoric dwarfism.
Amer. j,dis. child. 1970, 120, 5, 493.
43 - RIMOIN D.L., HUGHES G.N., ROSENTHAL R.N. : Hypochondroplasias vs. dyschondroplasias. A histological classification of the chondrodystrophies.
J. lab. clin. med. 1969, 71, 151-152.
44 - RODRIGUEZ-VIGIL E., LOPEZ SASTRE J. : Enanismo tanatoforo.
Revista espagnola de ped., 1969, 25, 149, 571-582.

45 - ROGOVITS N., WEIBENBACHER G., ZWEIMULLER E. : Homozygote achondroplasie und thanatophorer zwergwuchs pranatal diagnostizierbare skelettstorungen.
Geburtsh. u. frauenheilk 1972, 32, 184-191.
46 - ROVINSKI J., GASIGLIA (Mme), ESKENAZI R. : Nanisme thanatophore.
Pédiatrie 1971, 1, 75-79.
47 - SALDINO R.M. : Lethal short-limbed dwarfism : achondrogenesis and thanatophoric dwarfism.
Amer. j. roent. genol. 1971, 112, 1, 185-197.
48 - SALDINO R.M., NOONAN M.D., CD. : Severe thoracic dystrophiy with striking micromelia, abnormal osseous development, including the spine, and multiple visceral anomalies.
Amer. j. roent. genol. 1972, 114, 257-263.
49 - SINGLETON J.M., LEVEY H.B. : Achondroplasis fetalis.
Amer. j. obst. gynec. 1938, 35, 657-661.
50 - THOMPSON B.H., PARMLEY TH. : Obstetric features of thanatophoric dwarfism.
Amer. j. obstet. gynec. 1971, 109, 396-401.
51 - YOUNG R.S. : Thanatophoric dwarfism. and cloverleaf skull.
Radiology 1973, 106, 401-405.

=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=

TABLE DES MATIERES

- INTRODUCTION 1
- HISTORIQUE 2
- OBSERVATION PERSONNELLE 4
- EVOLUTION 12
- ETUDE RADIOLOGIQUE 14
- ETUDE HISTOLOGIQUE DE L'OS 19
- ETUDE DES MALFORMATIONS ASSOCIEES 24
- ETUDE GENETIQUE 30
- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL 38
- CONCLUSION 55
- BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

- INTRODUCTION 1
- HISTORIQUE 2
- OBSERVATION PERSONNELLE 4
- EVOLUTION 12
- ETUDE RADIOLOGIQUE 14
- ETUDE HISTOLOGIQUE DE L'OS 19
- ETUDE DES MALFORMATIONS ASSOCIEES 29
- ETUDE GENETIQUE 30
- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL 36
- CONCLUSION 55
- BIBLIOGRAPHIE